

TESIS

PENGARUH PEMBERIAN 1,25 DIHYDROXYVITAMIN D (CALCITRIOL) TERHADAP KADAR FIBROBLAST GROWTH FACTOR-23 DAN ALBUMINURIA PADA PASIEN PENYAKIT GINJAL KRONIK STADIUM V YANG MENJALANI HEMODIALISIS



Oleh:

Intan Herlina

S961008007

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS I
ILMU PENYAKIT DALAM FAKULTAS KEDOKTERAN UNS
RSUD Dr. MOEWARDI SURAKARTA**

2016

TESIS

**PENGARUH PEMBERIAN 1,25 DIHYDROXYVITAMIN D (CALCITRIOL) TERHADAP
KADAR FIBROBLAST GROWTH FACTOR-23 DAN ALBUMINURIA PADA PASIEN
PENYAKIT GINJAL KRONIK STADIUM V YANG MENJALANI HEMODIALISIS**



Oleh:

Intan Herlina

S961008007

PEMBIMBING :

Prof. Dr. dr. HM. Bambang Purwanto, SpPD-KGH, FINASIM

Dr. dr. H. Sugiarto, SpPD-KEMD, FINASIM

Drs. Sumardi, M.Si

PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS I

ILMU PENYAKIT DALAM FAKULTAS KEDOKTERAN UNS

RSUD Dr. MOEWARDI SURAKARTA

2016

PENGESAHAN

Telah disetujui dan disahkan oleh pembimbing tesis
Program Pendidikan Spesialis Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran
Universitas Sebelas Maret Surakarta, hasil penelitian yang berjudul

**PENGARUH PEMBERIAN 1,25 DIHYDROXYVITAMIN D (CALCITRIOL) TERHADAP
KADAR FIBROBLAST GROWTH FACTOR-23 DAN ALBUMINURIA PADA PASIEN
PENYAKIT GINJAL KRONIK STADIUM V YANG MENJALANI HEMODIALISIS**

Untuk Memenuhi Persyaratan Memproleh Gelar Spesialis Penyakit Dalam
Dalam Program Pendidikan Dokter Spesialis I Ilmu Penyakit Dalam Fakultas
Kedokteran Universitas Sebelas Maret Surakarta

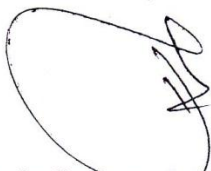
Surakarta, Juli 2016

Pembimbing I



Prof. Dr. dr. HM Bambang Purwanto, SpPD-KGH, FINASIM
NIP. 19480719 197609 1 001

Pembimbing II



Dr. dr. Sugiarto, SpPD-KEMD, FINASIM
NIP. 19620522 198901 1 001

Pembimbing/ Konsultan Statistik



Drs. Sumardi, M. Si
NIP. 1962908 198702 1 004

Telah diuji pada

Hari Senin, 1 Agustus 2016

PANITIA PENGUJI TESIS

Ketua : Dr. dr. Hari Wujoso, SpF, M.M

Anggota : 1. Prof. Dr. dr. Muchsin Doewes, SU, AIFO, MARS

2. Prof. Dr. dr. HM. Bambang Purwanto, SpPD-KGH, FINASIM

3. Dr. dr. H. Sugiarto, SpPD-KEMD, FINASIM

4. Drs. Sumardi, M.Si

MOTTO

“Dan barangsiapa yang menghendaki kehidupan akhirat dan berusaha ke arah itu dengan sungguh-sungguh sedang ia adalah mukmin, maka mereka itu adalah orang-orang yang usahanya dibalasi dengan baik.”

(QS. Al-Israa’ 19)

"Tuntutlah ilmu dan belajarlah (untuk ilmu) ketenangan dan kehormatan diri, dan bersikap rendah hatilah kepada orang yang mengajarkanmu."

(HR. Ath-Thabrani)

**“Allah Tujuan Kami, Rasul Teladan Kami, Alqur’an Panduan Kami,
Jihad Jalan Kami, Syahid Cita Tertinggi Kami”**

UCAPAN TERIMA KASIH

Puji syukur Alhamdulillahirabbil'alamin penulis panjatkan ke hadirat Allah SWT atas segala limpahan kasih sayang, rahmat dan hidayah-Nya sehingga penyusunan usulan tesis yang berjudul : Pengaruh pemberian 1,25 Dyhydroxyvitamin D (Calcitriol) terhadap kadar Fibroblast Growth Factor-23 dan Albuminuria pada pasien penyakit ginjal kronik stadium V yang menjalani hemodialisis. Penelitian ini untuk memenuhi sebagian persyaratan dalam menyelesaikan Program Pasca Sarjana Universitas Sebelas Maret Surakarta.

Pada kesempatan ini penulis mengucapkan terima kasih yang tulus dan penghargaan yang tinggi kepada:

1. Prof. Dr. Ravik Karsidi, M.S, selaku Rektor Universitas Sebelas Maret Surakarta yang telah memberikan kemudahan penulis dalam melaksanakan pendidikan Pasca Sarjana Program studi Magister Kedokteran Keluarga minat utama Biomedik.
2. Prof. Dr. M. Furqon Hidayatullah, M.Pd sebagai Direktur Program Pasca Sarjana UNS beserta staf atas kebijakannya yang telah mendukung dalam penulisan usulan penelitian tesis ini.
3. Prof. Dr. dr. HM Bambang Purwanto, SpPD-KGH, FINASIM sebagai pembimbing I dan Kepala Bagian Ilmu Penyakit Dalam FK UNS/ RSUD Dr. Moewardi yang telah memberikan ijin, bimbingan dan pengarahan dalam penyusunan tesis ini,serta memberikan kemudahan penulis dalam melaksanakan program pendidikan Pasca Sarjana dan PPDS I Ilmu Penyakit Dalam.
4. Dr. dr. Sugiarto, SpPD-KEMD, FINASIM, selaku Pembimbing II dan Kepala Program Studi PPDS I Ilmu penyakit Dalam FK UNS/ RSUD Dr. Moewardi yang telah memberikan ijin, bimbingan dan pengarahan dalam penyusunan

usulan tesis ini serta memberikan kemudahan penulis dalam melaksanakan program pendidikan Pasca Sarjana dan PPDS I Ilmu Penyakit Dalam.

5. Drs. Sumardi, MM selaku pembimbing/ konsultan statistik penelitian, yang telah membimbing dan memberikan pengarahan dalam penyusunan usulan tesis.
6. dr. Endang Agustina, Mkes sebagai Direktur RSUD Dr. Moewardi beserta seluruh jajaran staf direksi yang telah berkenan dan mengijinkan untuk menjalani program pendidikan PPDS Interna.
7. Prof. Dr. dr. A. A. Subiyanto, MS sebagai Kepala Program Studi Magister Kedokteran Keluarga yang telah memberikan dorongan dan arahan penulis untuk penulisan tesis.
8. Dr. dr. Hari Wujoso, SpF, M.M sebagai Ketua Program Studi sekaligus tim Penguji Magister Kedokteran Keluarga yang telah memberikan dorongan dan arahan kepada penulis untuk pelaksanaan dan penulisan kesempurnaan tesis ini.
9. Prof. Dr. dr. Hartono, MSi selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Negeri Sebelas Maret Surakarta, yang telah memberikan kemudahan dan dukungan penulis selama menjalani pendidikan PPDS Ilmu Penyakit Dalam.
10. Seluruh Staf Pengajar Ilmu Penyakit Dalam FK UNS/ RSUD Dr Moewardi Surakarta, Alm. Prof. Dr. dr. HA Guntur Hermawan, SpPD-KPTI, FINASIM; Prof. Dr. dr. Zainal Arifin Adnan, SpPD-KR, FINASIM; Prof. Dr. dr. Djoko Hardiman, SpPD-KEMD, FINASIM; Prof. Dr. dr. Bambang Purwanto, SpPD-KGH, FINASIM; dr. Suradi Maryono, SpPD-KHOM, FINASIM; dr. Sumarmi Soewoto, SpPD-KGer, FINASIM; dr. Tatar Sumandjar, SpPD-KPTI, FINASIM; dr. Tantoro Harmono, SpPD-KGEH, FINASIM; dr. Tri Yuli Pramana, SpPD-KGEH, FINASIM; dr. P.Kusnanto, SpPD-KGEH, FINASIM; Dr. dr. Sugiarto, SpPD-KEMD, FINASIM; dr. Supriyanto Kartodarsono, SpPD-KEMD, FINASIM; dr. Supriyanto Muktiatmojo, SpPD, FINASIM; dr. Dhani Redhono, SpPD-KPTI, FINASIM; dr. Wachid Putranto, SpPD-KGH, FINASIM; dr. Arifin, SpPD-KIC, FINASIM; dr. Fatichati Budiningsih, SpPD-KGer, FINASIM; dr. Agung Susanto, SpPD; dr. Arief

Nurudin, SpPD; dr. Agus Joko Susanto, SpPD; dr. Yulyani Werdiningsih, SpPD; dr. Sri Marwanta, SpPD. Mkes; dr. Aritantri Darmayani, SpPD; dr. Bayu Basuki Wijaya, SpPD. Mkes; dr. Ratih Tri Kusuma Dewi, SpPD; dr. Yudi Hadjianto, SpPD. MKes; dr. Eva Nia Muzisilawati, SpPD. Mkes; dr. Evi Nurhayatun, SpPD. Mkes; dr. R. Satrio Budi, SpPD. Mkes; dr. Diding Heri Prasetyo, SpPD. Mkes; dr. Agus Jati, SpPD yang telah memberi dorongan, bimbingan dan bantuan dalam segala bentuk sehingga penulis bisa menyelesaikan penyusunan tesis.

11. Segenap dosen Program Magister Kedokteran Keluarga Universitas Sebelas Maret Surakarta yang telah membekali ilmu pengetahuan yang sangat berarti bagi peneliti.
12. Ayahanda dan ibunda tercinta kami yaitu Bapak Abidin Munir (alm) dan ibu Any Kadarsih, Suamiku tercinta Hari Suseno, ST; putra-putri kami Abdullah Azzam, Nabilah Izzah Lathifah, Najwa Azzah Hanifah dan Abdurrahman Izzam sertasaudara yang telah memberikan dukungan moral, kasih sayang dan semangat dalam penyelesaian tesis ini dan proses menjalani program pendidikan Pasca Sarjana dan PPDS I Interna.
13. Teman seperjuangan Residen Penyakit Dalam yang telah memberikan dukungan dan bantuan kepada penulis selama menjalani pendidikan.
14. Semua pihak yang tidak dapat penulis sebutkan satu-persatu, yang telah membantu penulis baik dalam menjalani pendidikan maupun dalam penelitian ini.

Penyusun menyadari bahwa dalam penyusunan dan penulisan tesis ini masih banyak terdapat kekurangan, untuk itu penyusun mohon maaf dan sangat mengharapkan saran serta kritik dalam rangka perbaikan penulisan usulan tesis ini.

Surakarta, Juli 2016

Penyusun

RINGKASAN

PENGARUH PEMBERIAN 1,25 DIHYDROXYVITAMIN D (CALCITRIOL) TERHADAP KADAR FIBROBLAST GROWTH FACTOR-23 DAN ALBUMINURIA PADA PASIEN PENYAKIT GINJAL KRONIK STADIUM V YANG MENJALANI HEMODIALISIS

Intan Herlina, Bambang Purwanto, Sugiarto

Penyakit ginjal kronik merupakan penyakit yang banyak dijumpai mencapai 29,1% dari populasi dengan berbagai faktor resiko seperti hipertensi, diabetes, proteinuria. Penyakit ginjal kronik mempunyai resiko 10-30 lebih besar terjadi kematian karena penyakit kardiovaskuler dibandingkan karena gagal ginjal.

Fibroblast Growth Factor-23 sebagai faktor endokrin, mempunyai dua fungsi fisiologis: 1). Memberikan sinyal phosphaturic yang berasal dari tulang untuk mengkoordinasikan fluks fosfat pada tulang karena perubahan pergantian tulang dan mineralisasi dengan fosfat di ginjal 2). Sebagai hormon counter regulatori untuk melindungi paparan vitamin D berlebihan dengan penekanan Fibroblast Growth Factor-23 dimediasi produksi Calcitriol dan peningkatan katabolisme oleh ginjal. Albuminuria sebagai marker disfungsi endotel pada pembuluh darah baik pada ginjal, jantung koroner dan serebral.

Penurunan fungsi ginjal pada penyakit ginjal kronik disertai dengan penurunan produksi *1,25-dihydroxyvitamin D (Calcitriol)*, menyebabkan beberapa efek samping seperti gangguan pada homeostasis mineral tulang dan hormon paratiroid, kalsifikasi ekstraskeletal, terganggunya fungsi biologi multiorgan. Pemberian 1,25-dihydroxyvitamin D (Calcitriol) memodulasi respon imun dan diferensiasi sel, mencegah nefrosklerosis, memperlambat progresivitas penyakit ginjal kronik melalui efek anti inflamasi dan anti proliferasinya.

Penelitian ini bertujuan untuk membuktikan pemberian 1,25 Dihydroxy vitamin D (Calcitriol) dapat menurunkan kadar Fibroblas Growth Factor-23 dan proteinuria pada pasien penyakit ginjal kronik stadium V yang menjalani hemodialisis.

Metode Penelitian ini merupakan penelitian eksperimen dengan randomisasi, subyek 30 orang, dibagi dalam dua kelompok sampel, kelompok plasebo 15 orang dan kelompok perlakuan 15 orang. Dalam perjalanan, kelompok placebo drop out 4 pasien karena keluarga pasien tidak menyetujui untuk melanjutkan penelitian dan satu lagi mengalami perburukan, sehingga jumlah sampel menjadi 26 orang, terbagi menjadi kelompok placebo sebanyak 11 orang yang diberi placebo dan kelompok perlakuan 15 orang diberi calcitriol 1x0,5 µg peroral selama 4 minggu. Karakteristik penelitian yang berupa variabel kualitatif, uji homogenitas dilakukan menggunakan uji *Chi Square*. Uji beda dua rerata

menggunakan uji parametrik (uji t) jika data variabel berdistribusi normal atau uji non parametrik (*Mann-Whitney/ Wilcoxon Signed Rank Test*; $p < 0,005$).

Hasil Penelitian menunjukkan pada kelompok plasebo ($n=11$) ; Kadar Fibroblast Growth Factor-23 sebelum dan sesudah perlakuan ($876,24 \pm 795,93$ RU/mL vs $1235,69 \pm 791,71$ RU/mL; $p=0,317$) dan Albuminuria ($72,30 \pm 195,06$ $\mu\text{g}/\text{mg}$ vs $320,14 \pm 208,90$ $\mu\text{g}/\text{mg}$; $p=0,001$). Pada kelompok perlakuan ($n=15$); Kadar FGF-23 sebelum dan sesudah perlakuan ($1.210,96 \pm 845,97$ RU/mL vs $612,33 \pm 487,32$ RU/mL; $p=0,002$) dan Albuminuria ($206,63,14 \pm 327,25$ $\mu\text{g}/\text{mg}$ vs $192,89 \pm 316,00$ $\mu\text{g}/\text{mg}$; $p=0,001$). Terdapat perbedaan yang bermakna pada selisih rata-rata kadar FGF-23 (Delta-FGF-23) sebelum dan sesudah perlakuan pada kelompok Placebo vs kelompok perlakuan ($-359,45 \pm 560,23$ RU/mL vs $598,63 \pm 608,27$ RU/mL; $p=0,001$) dan selisih rata-rata Albuminuria (Delta-albuminuria) sebelum dan sesudah perlakuan pada kelompok placebo vs kelompok perlakuan ($-247,84 \pm 189,48$ $\mu\text{g}/\text{mg}$ vs $13,73 \pm 23,15$ $\mu\text{g}/\text{mg}$; $p=0,001$).

Penelitian ini menyimpulkan pemberian suplementasi 1,25 Dihydroxy vitamin D (calcitriol) menurunkan kadar Fibroblast Growth Factor-23 dan albuminuria secara bermakna pada pasien penyakit ginjal kronik stadium V yang menjalani hemodialisis.

SUMMARY

THE EFFECT OF 1,25 DIHYDROXYVITAMIN D (CALCITRIOL) TO THE LEVELS OF FIBROBLAST GROWTH FACTOR-23 AND ALBUMINURIA IN PATIENT WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE STADIUM V THOSE UNDERGOING HEMODIALYSIS

Intan Herlina, Bambang Purwanto, Sugiarto

Chronic kidney disease is that many common diseases reached 29.1% of the population with a variety of risk factors such as hypertension, diabetes, proteinuria. The prevalence is constantly increasing, along with the increasing aging population and the increasing number of patients with diabetes and hypertension. Chronic kidney disease have a greater risk of 10-30 deaths due to cardiovascular disease than kidney failure.

Fibroblast Growth Factor-23 as endocrine factors, has two physiological functions: 1). Provide phosphaturic signal originating from bone to coordinate flux phosphate in bones due to changes in bone turnover and mineralization with renal phosphate 2). As a counter regulatory hormone to protect excessive exposure to vitamin D with emphasis Fibroblast Growth Factor-23 mediated Calcitriol production and increased catabolism by the kidney. Albuminuria as a marker of endothelial dysfunction in the blood vessels either in the kidneys, coronary heart disease and cerebral.

The decline in renal function in chronic kidney disease accompanied by decreased production of 1,25-dihydroxyvitamin D (Calcitriol), cause some side effects such as disorders of the bone mineral homeostasis and parathyroid hormone, calcification extraskelatal, multiorgan disruption of biological functions. Giving 1,25-dihydroxy vitamin D (Calcitriol) modulate the immune response and cell differentiation, Nephrosclerosis prevent, slow the progression of chronic kidney disease through anti-inflammatory and anti proliferatif.

This study aims to prove the administration of 1,25 dihydroxyvitamin D (Calcitriol) can reduce levels of fibroblast growth factor-23 and proteinuria in patients with stage V chronic kidney disease who undergo hemodialysis.

Methods This study is a randomized experimental study, 30 subjects, divided into two sample groups, the placebo group and the treatment group 15 to 15 people. On the way, the placebo group dropped out 4 patients because the patient's family does not agree to continue the research and another worsening, so the sample size to 26 people, divided into as many as 11 people in the placebo group were given a placebo and treatment groups of 15 people given the calcitriol 1x0,5 g orally for 4 weeks. Characteristics of research in the form of qualitative variables, homogeneity test was performed using Chi Square test. Two

different test mean using parametric tests (t test) if the data is normally distributed variable or non-parametric tests (Mann-Whitney/ Wilcoxon Signed Rank Test; $p < 0.005$)

Results showed the placebo group ($n = 11$); FGF-23 levels before and after treatment (876.24 ± 795.93 RU/mL vs 1235.69 ± 791.71 RU/mL; $p = 0.059$) and albuminuria (195.06 ± 72.30 pg/mg vs 320.14 ± 208.90 pg/mg; $p = 0.001$). In the treatment group ($n = 15$); Fibroblast Growth Factor-23 levels before and after treatment (1210.96 ± 845.97 RU/mL vs 612.33 ± 487.32 RU/mL; $p = 0.002$) and albuminuria (206.63 ± 327.25 pg/mg vs 192.89 ± 316.00 pg/mg; $p = 0.001$). There were significant differences in the average gap Fibroblast Growth Factor-23 levels (Delta-FGF-23) before and after treatment in treatment group vs the placebo group (-359.45 ± 560.23 RU/mL vs 598.63 ± 608.27 RU/mL; $p = 0.001$) and the average gap albuminuria (Delta-albuminuria) before and after treatment in treatment group vs the placebo group (-247.84 ± 189.48 pg/mg vs 13.73 ± 23.15 pg/mg; $p = 0.001$).

This study concluded supplementation 1,25 dihydroxyvitamin D (calcitriol) reduce levels of Fibroblast Growth Factor-23 and albuminuria was significantly in patients with stage V chronic kidney disease who undergo hemodialysis.

Intan Herlina. S501008034. 2016. Pengaruh Pemberian 1,25 Dihydroxyvitamin D (Calcitriol) terhadap Kadar Fibroblast Growth Factor-23 dan Albuminuria Pada Pasien Penyakit Ginjal Kronik Stadium V yang Menjalani Hemodialisis TESIS. Pembimbing I : Prof. Dr. dr. HM Bambang Purwanto, SpPD-KGHFINASIM, Pembimbing II: Dr. dr. Sugiarto, SpPD-KEMDFINASIM. Program Studi Kedokteran Keluarga, Program Pascasarjana, Universitas Sebelas Maret Surakarta.

ABSTRAK

Latar Belakang

Penyebab utama morbiditas dan mortalitas pada pasien Penyakit Ginjal Kronik adalah insiden kardiovaskuler yang didasari oleh proses aterosklerosis yang menyebabkan meningkatnya morbiditas dan mortalitas. Ginjal merupakan tempat utama sintesa 1,25 Dihydroxyvitamin D (Calcitriol), sehingga dengan adanya kerusakan ginjal menyebabkan defisiensi 1,25 Dihydroxyvitamin D (Calcitriol). Pada pasien Penyakit Ginjal Kronik terjadi peningkatan Fibroblast Growth Factor-23 dan Albuminuria akibat dari aktifitas Renin Angiotensin Aldosteron Sistem. Aktifitas RAAS mempengaruhi 1,25 Dihydroxy vitamin D (Calcitriol), Fibroblast Growth Factor-23 melalui Angiotensin 2 dengan cara menghambat reseptor Angiotensin I (AT1) melalui Nicotinamide Adenine Dinucleotide Phosphate Oxidase (NADPH Oksidase) dan Stress Oksidatif. Beberapa penelitian menyimpulkan pemberian 1,25 Dihydroxyvitamin D (Calcitriol) mempunyai efek renoprotektif, anti inflamasi dan antiproteinurik dengan cara menghambat reseptor Angiotensin I (AT1) sehingga mengakibatkan menurunnya albuminuria.

Tujuan Penelitian :

Membuktikan pemberian 1,25 Dihydroxyvitamin D (Calcitriol) dapat menurunkan kadar Fibroblast Growth Factor-23 dan albuminuria pada pasien Penyakit Ginjal Kronik stadium V yang menjalani hemodialisis.

Metode Penelitian:

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimen dengan randomisasi, subyek penelitian 30 orang, dibagi dalam dua kelompok sampel, kelompok plasebo 15 orang dan kelompok perlakuan 15 orang. Dalam perjalanan, kelompok placebo drop out 4 pasien karena keluarga pasien tidak menyetujui untuk melanjutkan penelitian dan satu lagi mengalami perburukan, sehingga jumlah sampel menjadi 26 orang, terbagi menjadi kelompok placebo sebanyak 11 orang yang diberi placebo dan kelompok perlakuan 15 orang diberi calcitriol 1x0,5 µg peroral selama 4 minggu. Karakteristik penelitian yang berupa variabel kualitatif, uji homogenitas dilakukan menggunakan uji *Chi Square*. Uji beda dua rerata menggunakan uji parametrik (uji t) jika data variabel berdistribusi normal atau uji non parametrik (*Mann-Whitney/ Wilcoxon Signed Rank Test*; $p < 0,005$).

Hasil Penelitian

Pada kelompok plasebo (n=11) ; Kadar Fibroblast Growth Factor-23 sebelum dan sesudah perlakuan ($876,24 \pm 795,93$ RU/mL vs $1235,69 \pm 791,71$ RU/mL; $p=0,059$) dan Albuminuria ($72,30 \pm 195,06$ μ g/mg vs $320,14 \pm 208,90$ μ g/mg; $p=0,001$). Pada kelompok perlakuan (n=15); Kadar Fibroblast Growth Factor-23 sebelum dan sesudah perlakuan ($1210,96 \pm 845,97$ RU/mL vs $612,33 \pm 487,32$ RU/mL; $p=0,002$) dan Albuminuria ($206,63 \pm 327,25$ μ g/mg vs $192,89 \pm 316,00$ μ g/mg; $p=0,001$). Terdapat perbedaan yang bermakna pada selisih rata-rata kadar Fibroblast Growth Factor-23 (Delta-FGF-23) sebelum dan sesudah perlakuan pada kelompok placebo vs kelompok perlakuan ($-359,45 \pm 560,23$ RU/mL vs $598,63 \pm 608,27$ RU/mL; $p=0,001$) dan selisih rata-rata Albuminuria (Delta-albuminuria) sebelum dan sesudah perlakuan pada kelompok placebo vs kelompok perlakuan ($-247,84 \pm 189,48$ μ g/mg vs $13,73 \pm 23,15$ μ g/mg; $p=0,001$).

Kesimpulan

Pemberian suplementasi 1,25 Dihydroxyvitamin D (calcitriol) menurunkan kadar Fibroblast Growth Factor-23 albuminuria secara bermakna pada pasien penyakit ginjal kronik stadium V yang menjalani hemodialisis

Kata kunci : Penyakit Ginjal Kronis Stadium V, 1,25 Dihydroxyvitamin D (Calcitriol), Fibroblast Growth Factor-23, Albuminuria

Intan Herlina. S501008034. 2016. The Effect Of Vitamin D To The Levels FGF-23 and Albuminuria In Patients With Chronic Kidney Disease Stage V Undergoing Hemodialysis. THESIS. Supervisor I : Prof. Dr. dr. HM Bambang Purwanto, SpPD-KGH, FINASIM, Supervisor II: Dr. dr. Sugiarto, SpPD-KEMD, FINASIM. Program Study of Medical Family, Post-Graduate Program, the University of Sebelas Maret Surakarta.

ABSTRACT

Background

Cardiovascular disease is a major complication in patients with CRF which causes increased morbidity and mortality. Kidney is the main place of synthesis of vitamin D into the active form, so that the presence of kidney damage causes a deficiency of vitamin D. In patients with CKD increased Fibroblast Growth Factor-23 and proteinuria as a result of the activity of the Renin Angiotensin Aldosterone System. RAAS activity affecting vitamin D, FGF-23 through Angiotensin 2 by blocking the AT1 receptor through NADPH oxidase and Stress Oxidativ. Some studies suggest vitamin D have renoprotective effects, anti-inflammatory and antiproteinuric by blocking the AT1 receptor, resulting in decreasing albuminuria, improve morbidity and mortality of CKD.

Research Purposes

Proving division of 1,25 dihydroxyvitamin D (Calcitriol) can reduce levels of Fibroblast Growth Factor-23 and Proteinuria in patients with stage V CKD who undergo hemodialysis.

Research Methods

This study is an experimental method Randomized Controlled Trial, the object of the study of 30 people, divided into two sample groups, the placebo group and the treatment group 15 to 15 people. On the way, the placebo group dropped out 4 patients because the patient's family does not agree to continue the research and another worsening, so the sample size to 26 people, divided into as many as 11 people in the placebo group were given a placebo and treatment groups of 15 people given the calcitriol 1x0,5 g orally for 4 weeks. Characteristics of research in the form of qualitative variables, homogeneity test was performed using Chi Square test. Two different test mean using parametric tests (t test) if the data is normally distributed variable or non-parametric tests (Mann-Whitney/ Wilcoxon Signed Rank test; $p < 0.005$).

Research result

In the placebo group ($n = 11$); FGF-23 levels before and after treatment (876.24 ± 795.93 RU/mL vs 1235.69 ± 791.71 RU/mL; $p = 0.059$) and albuminuria (195.06 ± 72.30 pg/mg vs. $320, 14 \pm 208.90$ pg/mg; $p = 0.001$). In the treatment group ($n = 15$); FGF-23 levels before and after treatment (1210.96 ± 845.97 RU/mL vs 612.33 ± 487.32 RU/mL; $p = 0.002$) and albuminuria (206.63 ± 327.25 pg/mg vs. $192, 89 \pm 316.00$ pg/mg; $p =$

0.001). There were significant differences in the average gap FGF-23 levels (Delta-FGF-23) before and after treatment in the treatment group vs. the placebo group (-359.45 ± 560.23 RU/mL vs 598.63 ± 608.27 RU/mL; $p = 0.001$) and the average gap Albuminuria (Delta-albuminuria) before and after treatment in treatment group vs. the placebo group (-247.84 ± 189.48 pg/mg vs 13.73 ± 23.15 pg/mg; $p = 0.001$).

Conclusions

Supplementation 1,25 dihydroxyvitamin D (calcitriol) lower levels of FGF-23 significantly albuminuria in patients with stage V chronic kidney disease who undergo hemodialysis

Keywords: Chronic Kidney Disease Stage V, Vitamin D, Fibroblast Growth Factor-23, Albuminuria

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL.....	i
HALAMAN PEMBIMBING.....	ii
HALAMAN PENGESAHAN.....	iii
PANITIA PENGUJI TESIS.....	v
MOTTO.....	vi
UCAPAN TERIMA KASIH.....	vii
RINGKASAN.....	x
ABSTRAK.....	xiv
DAFTAR ISI.....	xvii
DAFTAR TABEL.....	vi
DAFTA GAMBAR.....	vii
DAFTAR SINGKATAN.....	ix
BAB I. PENDAHULUAN.....	1
DAFTAR TABEL.....	vi
DAFTA GAMBAR.....	vii
DAFTAR SINGKATAN.....	ix
BAB I. PENDAHULUAN.....	1
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Rumusan Masalah.....	7
1.3 Tujuan Penelitian.....	7
1.3.1 Tujuan umum.....	7
1.3.2 Tujuan khusus.....	7

1.4 Manfaat Penelitian.....	7
1.4.1 Manfaat teoritis.....	7
1.4.2 Manfaat terapan.....	8
BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA.....	9
2.1 Kajian Teori	9
2.1.1 Penyakit ginjal kronis.....	9
2.1.2 Morbiditas dan mortalitas penyakit kardiovaskuler pada penyakit ginjal kronis	10
2.1.3 Resiko kardiovaskuler pada penyakit ginjal kronis.	14
2.1.4 Inflamasi pada penyakit ginjal kronis.....	15
2.1.5 Stres oksidatif pada PGK	16
2.1.6 Fibroblast Growth Factor-23 (FGF-23)	19
2.1.7 Albuminuria	23
2.1.8 Hemodialisis	32
2.1.9 Vitamin D	34
2.1.9.1 Vitamin D pada Penyakit Ginjal Kronik	37
2.1.9.2 Pemberian Suplementasi Vitamin D pada PGK	41
2.2 Penelitian yang relevan	42
BAB 3. KERANGKA BERPIKIR	46
3.1 Kerangka Konseptual	46
3.2 Hipotesis Penelitian	46
BAB 4. METODE PENELITIAN	47
4.1 Tempat Penelitian	47

4.2 Jenis Penelitian	49
4.3 Populasi Sampel	49
4.3.1 Populasi Sasaran	49
4.3.2 Populasi Sumber	50
4.3.3 Populasi Sampel	50
4.4 Besar Sampel	51
4.5 Variabel Definisi Operasional	51
4.5.1 Variabel Penelitian	51
4.5.2 Definisi Operasional	51
4.6 Biaya	55
4.7 Cara kerja	56
4.7.1 Perlakuan	57
4.7.2 Monitoring	57
4.7.3 Tindakan bila ada efek samping	57
4.7.4 Pengambilan darah dan penanganan spesimen	61
4.8 Analisis statistik	73
4.9 Alur Penelitian	74
BAB 5. Hasil penelitian dan pembahasan	77
5.1 Karakteristik Obyek Penelitian	77
5.2 Pengujian Variabel Utama	78
BAB 6. Pembahasan	78
6.1 Berdasar Prinsip Ontologi	78
6.2 Pendekatan Prinsip epistemologi	79

6.3 Pendekatan Prinsip Axiologi	80
6.3 Keterbatasan penelitian	77
BAB 7. KESIMPULAN, IMPLIKASI DAN SARAN	78
7.1 Kesimpulan	78
7.2 Implikasi	78
7.3. Saran	79
DAFTAR PUSTAKA	80

DAFTAR TABEL

Tabel 2.1	Kriteria penyakit ginjal kronik	9
Tabel 2.2	Klasifikasi penyakit ginjal kronik berdasarkan derajat penyakit	10
Tabel 2.3	Klasifikasi Albuminuria	25
Tabel 2.4	Efek langsung terapi vitamin D	37
Tabel 3.1	Definisi operasional variable	50
Tabel 5.1	Perbandingan jenis kelamin kelompok placebo dan kelompok perlakuan	59
Tabel 5.2	Perbandingan umur kelompok placebo dan kelompok perlakuan.	59
Tabel 5.3	Perbandingan variable karakteristik klinis awal pada kelompok placebo dan kelompok perlakuan	60
Tabel 5.4	Perbandingan variable FGF-23 dan albuminuria pada kelompok placebo dan kelompok perlakuan di kondisi sebelum perlakuan	63
Tabel 5.5	Perbandingan kadar FGF-23 dan albuminuria pada kelompok placebo dan kelompok perlakuan di kondisi sesudah perlakuan	64
Tabel 5.6	Perbandingan FGF-23 dan albuminuria sebelum dan sesudah perlakuan pada kelompok placebo	67
Tabel 5.7	Perbandingan FGF-23 dan albuminuria sebelum dan sesudah perlakuan pada kelompok perlakuan	68
Tabel 5.8	Perbandingan delta FGF-23 dan delta albuminuria pada kelompok placebo dan kelompok perlakuan	71

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1	Mortalitas penyakit kardiovaskular pada populasi umum dibandingkan dengan penyakit ginjal kronik stadium terminal yang menjalani dialisis	11
Gambar 2.2	Faktor resiko kardiovaskular tradisional dan non tradisional pada penyakit ginjal kronik	13
Gambar 2.3	Faktor resiko aterosklerosis pada uremia	14
Gambar 2.4	Peranan uremia pada disfungsi endotel	15
Gambar 2.5	Faktor resiko kardiovaskular dan disfungsi endotel	16
Gambar 2.6	Representasi pembentukan superoksida dan hidrogen per oksidase	18
Gambar 2.7	Renal continuum	25
Gambar 2.8	Ilustrasi skematik dari collagen type IV	27
Gambar 2.9	Stresor terhadap sel tubulus proksimal akibat sel tubulus melakukan reabsorpsi albuminuri terus menerus	27
Gambar 2.10	TGF β 1 merangsang reseptor/ membran sel	28
Gambar 2.11	Pembentukan kolagen berlebihan akibat fibrosis yang dirangsang oleh TGF β 1 sehingga terjadi interstitial fibrosis	29
Gambar 2.12	Sistem filtrasi dan fenestra endotel kapiler glomerulus	29
Gambar 2.13	Struktur fenestra	30
Gambar 2.14	Komponen slit diaphragma	30

Gambar 2.15 Bioelektrik membran basalis glomerulus	31
Gambar 2.16 Skema membran filtrasi	32
Gambar 2.17 Sintesis, aktivasi dan katabolisme vitamin D3	35
Gambar 2.18 Produksi 1,25 (OH)2D3 dari renal dan ekstrarenal berefek autokrin parakrin, endokrin	36
Gambar 2.19 Patofisiologi vitamin D terhadap fibrosis ginjal pada CKD....	38
Gambar 2.20 Konsep model alur defisiensi vitamin D sampai menyebabkan progresifitas PGK dan komplikasinya	39
Gambar 2.21 Kerangka Berpikir	42
Gambar 3.1 Jadwal penelitian	46
Gambar 3.2 Alur penelitian	55
Gambar 4.1 Perjalanan penelitian	58
Gambar 4.2 Perbandingan kadar FGF-23 kelompok plasebo dan kelompok perlakuan pada kondisi sebelum dan sesudah perlakuan	65
Gambar 4.3 Perbandingan albuminuria kelompok placebo dan kelompok perlakuan pada kondisi sebelum dan sesudah perlakuan	66
Gambar 4.4 Perbandingan kadar FGF-23 sebelum dan sesudah perlakuan pada kelompok placebo maupun kelompok perlakuan	67
Gambar 4.5 Perbandingan albuminuria sebelum dan sesudah perlakuan pada kelompok perlakuan	69
Gambar 4.6 Perbandingan FGF-23 dan albuminuria sebelum dan sesudah perlakuan pada kelompok plasebo.....	70
Gambar 4.7 Perbandingan FGF-23 dan albuminuria sebelum dan sesudah	

	perlakuan pada kelompok perlakuan.....	71
Gambar 4.8.	Perbandingan albuminuria sebelum dan sesudah perlakuan pada kelompok placebo dan kelompok perlakuan.....	72
Gambar 4.9	Perbandingan variable perubahan FGF-23 (delta FGF-23) dan perubahan albuminuria (delta albuminuria) pada kelompok placebo dan kelompok perlakuan.....	75

DAFTAR SINGKATAN

ADHR	: Autosomal Dominan Hypophosphatemic Ricketsia
ADMA	: Asimetric Dimethylarginine
AGE	: Advanced Glycosilation end Products
α -SMA	: α -Smooth Muscle Actin
BM2 Protein	: Influenza B virus
Ca	: Calcium
CASR	: Calcium Sensing Reseptor
COOH	: Carboxylic Acid
CRP	: C-Reactive Protein
CYP27B1	: Cytochrome p450 27B1
EC	: Endotelial Cell
EMT	: Epitelial to Mesenchymal Transition
FGF-23	: Fibroblast Growth Factor-23
FGFR	: Fibroblast Growth Factor Reseptor
GALNT3	: GalactosaminyI N-Acetyl Transferase 3
GLA	: Matriks GLA Protein
GP	: General Population
GSHP	: Glutathioneperoxidase

HOCL	: Hypochlorous Acid
H ₂ O ₂	: Hidrogen Peroksidase
IL	: Interleukin
KDOQI	: Kidney Disease Outcome Quality Initiative
LFG	: Laju Filtrasi Glomerulus
MAPK	: Mitogen Activated Protein Kinase
MGP	: Matrix Gla Protein
MPO	: Myeloperoxidase
Na ⁺ / K ⁺ ATPase	: Natrium/ Kalium ATPase
NADPH Oxidase	: Nicotinamide Adenine Dinucleotide Phosphate Oxidase
NaPi2a	: <i>Sodium Phosphate Cotransporter 2a</i>
NF-κB	: Nuclear Factor κB
NO	: Nitrite Oxyde
oxLDL	: Oxidized Low Density Lipoprotein
PGC	: Pressure Glomerular Capillary
PGK	: Penyakit Ginjal Kronik
PGTA	: Penyakit Ginjal Tahap Akhir
PJV	: Penyakit Jantung Vaskuler
PKV	: Penyakit Kardio Vaskular
PTH	: Paratiroid Hormon

PTX3	: Pentraxin-3
RANKL	: Receptor Activator of Nuclear Factor Kappa-B Ligand
RAS	: Renin angiotensin Sistem
ROS	: Reactive Oxygen Species
RUNX2	: Runt-Related Transcription Factor 2
RXR	: Retinoid X Reseptor
SNGFR	: Single Nefron Glomerular Filtration Rate
SOD	: Superoksida Dismutase
TGF- β	: Tumor Growth Factor β
TNAP	: Tissue Non Spesific Alkaline Phosphate
TNF- α	: Tumor Necrosis Factor- α
TPG	: Terapi Pengganti Ginjal
TRPV5	:Transient Receptor Potential Cation Channel Subfamily V member 5
UDP-GlcNAc	: Uridine Diphosphate N-Acetylglucosamine
VDR	: Vitamin D Reseptor
VDRE	: Vitamin D Respon Elemen
VSMC	: Vascular Smooth Muscle Cell